

PARTIAL TRANSLATION OF JP-B-40-26274

Title of the Invention: METHOD FOR PRODUCING CELLULOSE CRYSTALLITE AGGREGATE

Patent Appln. No. 37-29420

Filing Date: July 16, 1962

Laid-Open Date: November 15, 1965

Inventor: Batista A Orlando

Applicant: FMC Corporation

[Page 1, right column, lines 2 to 7]

The aggregate is characterized in that it has a smooth appearance, is obtained in the form of fine powder, is substantially opaque, has very good color and retains good flavor, and it has a particle size of not more than 1 micron or of 250-300 microns, which are variable but adjustable.

[Page 1, right column, lines 26 to 28]

The aggregate has an average level-off degree of polymerization between about 15 and 375 and its specific value depends on supply source materials.

[Page 4, left column, lines 12 to 15]

In addition, the fractions or batches having homogenous sizes each have a homogenous bulk density (which actually varies from about 7 to 34 lb per ft³).

30 C 4

特許庁

特許公報

特許出願公告

昭40-26274

公告 昭40.11.15

(全8頁)

セルローズ結晶子凝集物を含有する製剤の製法

特願 昭37-29420
 出願日 昭37.7.16
 発明者 オーランド、エイ、バティスタ
 アメリカ合衆国ペンシルバニヤ州デラウエア郡ドレクセル、ヒル、モーガンアベニュー 934
 出願人 エフエムシー、コーポレーション
 アメリカ合衆国ペンシルバニヤ州フィラデルフィヤ市3、ペンシルバニヤ、ブルバード 1617
 代表者 ジー、エル、シールス
 代理人 弁理士 湯浅恭三 外2名

発明の詳細な説明

本発明はセルローズ結晶子凝集物(cellulose crystal-lite aggregates)或はセルローズ結晶子凝集物の或る誘導体を有する改善された製品形態の製剤の製法に関するものである。結晶子凝集物或は凝集物誘導体の存在を別として、製剤或は製品形態は一般に使用されているものからなり、これに対して凝集物及び凝集物誘導体は多数の有用な利点を与える。

独特の性質のために、結晶子凝集物及びその誘導体は、広範囲な医薬製品形態を改善することができる。特に、凝集物及びその誘導体は、安定な均質な膠質状ゲル及び分散液を形成できる非常に有用な性質を有しており、医薬成分と混合した場合に懸濁液、分散液、外用水薬(lotion)クリーム、軟膏、ペースト等を包含する安定な均質な医薬製品を形成する。凝集物及びその誘導体は、油状、脂肪質及びワックス状物質に対してそしてまた水及び水性流動物に対して実質的な親和性或は吸着力を有しており、そしてこのために、製剤のこれらの及び他の成分を結合及び安定化するのに価値あるものである或は若し必要ならば凝集物或はその誘導体を使用して前記物質と一緒にして、それ自体で及び他の製品处方に使用するのに有用な外見上乾燥した自由に流動する混合物を形成せしめることができる。特に、前述した性質、凝集物及びその誘導体を圧縮できる事実及び凝集物及びその誘導体を含有する混合物に与えられる性質の見地から、凝集物及びその誘導体は、特に、錠剤及び丸薬の製造に対して価値あるものである。錠剤及び丸薬の製造の場合に於て、凝集物及びその誘導体の抗粘結性は、湿潤大気に抵抗性のこれらの使用形態をつくることを助ける。凝集物はセルローズの最も純粋な形態の1つからなる高度な純度で入手できそして食用に全く安全に供し得る。皮膚

に適用する製剤に使用せし場合、凝集物は望ましくない皮膚病学的な反応を起さない。凝集物は、なめらかな生目を有し、微細な粉末の形態で得られ、実質的に不透明であり、非常に良好な色及び風味保持を示すことによつて特徴づけられ、そして1ミクロン以下乃至250~300ミクロンの範囲の変化し得るそして調節できる粒子サイズを有している。

セルローズ結晶子凝集物は、セルローズの制御された酸加水分解、例えばセルローズ供給源物質を2.5N塩酸溶液をもつて沸騰温度で15分間加水分解することによつて得られる生成物であつて、この加水分解で不定形部分の酸可溶部と結晶性部分の酸不溶部とができるが、後者を洗滌して回収すると結晶性残渣即ち残留物を得るが、このものがセルローズ結晶子凝集物といわれ、或は又、一定化重合度セルローズ [level off D.P. (Degree of polymerization) Cellulose]とも称されている。この凝集物は機械的に分碎又は磨碎するとその粒子は崩壊されて小さいものとなるが、重合度はセルローズ供給源の種類に従つて夫々一定化せられているのである。

セルローズ結晶子凝集物に対する供給源物質は、天然繊維例えば、ラミー、綿、精製綿の様な天然セルローズ物質漂白サルファイトパルプ、漂白サルフェートパルプ等の様な精製した木材パルプ、或は再生形態のセルローズ例えはレーヨン、セロファン等の何れであつてもよくそしてすべての場合に於てその平均レベルオツフD.P.より大なる実際のD.P.を有している。凝集物は、約15~375の範囲の平均レベルオツフD.P.値を有しておりますそして特定の値は供給源物質によつてきまつてくる。例えば15~60の範囲の平均レベルオツフD.P.を有する凝集物は、再生形態のセルローズから製造される。60~125の範囲の平均レベルオツフD.P.を有する凝集物は、綿リンター及び精製した木材パルプの様なアルカリ膨潤した天然形態のセルローズから得ることができる。供給源物質としてのサルファイトパルプは、200~300の範囲の平均レベルオツフD.P.を有するセルローズ結晶子凝集物を与える。結晶子中のセルローズ鎖は、供給源物質に比較して長さ一様であるが、若干の変化がありそしてこのためにD.P.は平均レベルオツフD.P.と称される。

重合体化学の認識された原理によれば、重合度(D.P.)の言及は純粋な重合体に対してなされる。セルローズのレベルオツフD.P.値は、再生形態のセルローズを包含する高度に精製したセルローズ源から誘導されたセルローズ結晶子の様な実質的に純粋なセルローズに対してなされることは理解されるべきである。レベルオツフD.P.セルローズ結晶子を製造するために粗或は原木材パルプを加水分解処理に受けしめる場合に於ては、認め

得る量のリグニン及び他の非セルローズ物質が残留物中に存在しそしてこの様な残留物の平均レベルーオツフ D.P. の測定は 500 の様な高い見掛けの値を示す。この様な高い値は、リグニン及び他の非セルローズ物質の存在によつて影響されそしてセルローズそれ自体のレベルーオツフ D.P. の真の値ではない。しかし乍ら、かたまり中には、平均レベルーオツフ D.P. に減少せしめる若干のセルローズが存在する。

結晶子凝集物のレベルーオツフ D.P. は、化学純度が非常に高くそしてこれらの凝集物が凡らく最も純粋な形態のセルローズを構成するという事実と関係がある。例えば、灰分含有量は約 10~600 p.p.m. である。これに対して普通の纖維状セルローズは 1000~4000 p.p.m. の灰分含有量を有している。

綿及び木材パルプの様な種々の形態のセルローズが植物ステロイドを包含する非セルローズ成分を含有していることはよく知られている。このステロイドはセルローズに化学的に結合しておりそして生理学的に不活性な状態にあると信じられる。例えば普通高アルファパルプと称される精製した木材パルプは、人間の組織によつて同化できない植物ステロイドを包含するエーテル抽出できる成分約 1000~3000 p.p.m. を有している。セルローズの微細構造を分裂する酸加水分解は、植物ステロイドを生理学的同化に対してより利用し得るものにする。例えば、精製した木材パルプ（アルファ セルローズ 93%、エーテル抽出できる成分 1000 p.p.m.）から形成したセルローズ結晶子凝集物は、エーテル抽出できる成分約 800 p.p.m. を有している。本発明の或る好適な目的に対して、エーテル抽出できる成分含有量（ステロイドを包含する）は、約 50 p.p.m. 乃至 500 p.p.m. 以下（好適には約 200 p.p.m. を超えない）である。例えば、エーテル抽出できる成分 800 p.p.m. を有する高アルファ セルローズから形成したセルローズ結晶子凝集物を熱イソプロパノール抽出に受けしめて抽出できる成分含量を 200 p.p.m. 以下に減少させることができる。植物ステロイドを包含するエーテル抽出できる成分 500 p.p.m. 以下を有する溶解型の特殊なパルプを商業的に入手することができそして明らかにこの様なセルローズ源から形成されたセルローズ結晶子凝集物は、望ましい低いエーテル抽出できる成分の含量を有している。

セルローズ結晶子凝集物の製造に於ては、凝集物は供給源物質の加水分解後に水で洗滌されるそして個々の凝集物の粒子サイズは目による顕微鏡検査により測定して約 1 ミクロンに変化する。これらの凝集物は崩壊せしめて 1 ミクロン以下~約 300 ミクロンの粒子サイズを有する生成物を形成せしめ得るそして粒子サイズ及び粒子サイズの分布は、特定の崩壊法及び凝集物を崩壊に受けしめる期間によつて変化する。

好適な崩壊方法は、水性媒質の存在下に於ける高速切断作用によつて凝集物をアトリションに受けしめること即ち凝集物を擦り作用或は剪断作用に受けしめることで

ある。アトリションに受けしめる混合物の水分含量は少なくとも約 15~25(重量)% であることが好適である。アトリションに受けしめられる混合物の凝集物含量は少なくとも 3 (重量)% でありそして望ましくそれ以上である。何故かといふと、切断作用の効果は凝集物含量と共に増大するからである。例えば、1 ミクロン以下の粒子サイズ少なくとも 1 % を与える様な 3 % 濃度に於けるアトリションは、ミルク状分散液を生成する。分散液の相対粘度或は濃密度は、1 ミクロン以下の大きさの粒子の相対的な量によつて変化する。延長したアトリションは、微細粒子の量を増加し、従つて粘度を或程度増加する。分散液の安定性は、媒質中の pH の増加につれて増加する。実質的に中性及び 11 の間の pH に於ては、分散液は無限に安定に残留する。

機械的崩壊前或は機械的崩壊後に、凝集物を乾燥せしめることができ。或目的に対しては、物質を乾燥するよりは寧ろ脱水することが好適である。何故かといふと、乾燥しないセルローズ結晶子凝集物は非常に容易に分散液を形成しそして分散液は乾燥しない物質から製造したときにはよりなめらかな生目を有するからである。凝集物は、例えば凍結乾燥、スプレー乾燥、ドラム乾燥、真空乾燥及び溶剤置換による乾燥によつて乾燥しそして粒子状態で採取し得る。

崩壊した凝集物の特に独特な且頗著な特性は、凝集物が分散液の約 1 (重量)% を構成しそして分散した凝集物の重量の少なくとも 1 % が 1 ミクロンまでの粒子サイズを有する場合の水性媒質中の凝集物の安定な分散液は、ガラスに適用しそして水を蒸発せしめたときに、ガラス上に非常に粘着なフィルムを形成するということである。

実質的にトポ化学誘導体であるセルローズ結晶子凝集物の誘導体は、セルローズ結晶子凝集物に類似した物理的特性及び性質を有している。例えば、誘導体は、該誘導体を形成した結晶子凝集物と大体同じ D.P. 及び大体同じ粒子サイズの大きさを有しておりそして崩壊した誘導体は崩壊したセルローズ結晶子凝集物の特性と類似した分散性及びゲル形成性を有している。化学的に置換の程度 (D.S.) は少なくとも 0.01 である。D.S. は、親水性及び疎水性置換分を包含する全置換程度である。誘導体は、崩壊したセルローズ結晶子凝集物から形成せしめ得るそして凝集物の粒子サイズによつて 1 ミクロン以下乃至約 250 ミクロンの範囲の粒子サイズを有している。或はまた、誘導体は、非崩壊凝集物から形成せしめ次に崩壊せしめることができる。誘導体が水不溶性及び（或は）有機溶剤不溶性である程 D.S. が、充分に低い場合は、誘導体が分散液の少なくとも約 1 (重量)% を構成しそして分散した凝集物誘導体の重量に対して少なくとも 1 % が約 1 ミクロン以下の粒子サイズを有することが必要であるが、崩壊した凝集物誘導体は崩壊した凝集物を部分的に膨潤できる非溶剤液状媒質中の安定な分散液を形成する能力に於て崩壊した結晶子凝集物の特性と同様な独特な且頗著な特性を有している。

これらの誘導体は、例えば、アルデヒド、カルボキシル及び混合アルデヒド-カルボキシル誘導体を包含する1或はそれ以上のカルボニル結合を含有する酸化誘導体；1或はそれ以上の-OR基（式中Rは1~12個或はそれ以上の炭素原子を含有する直鎖状或は有枝鎖状の脂肪族或は置換脂肪族基、アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基、アラルキロキシアルキル基或はデアルキルアミノアルキル基である。）を有することによって特徴づけられるエーテル誘導体；例えばナイトレート、ナイトライト、チオシヤネート及びフォスフエートの様な無機酸のエステル及びフォルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、混合アセテート-プロピオネート、混合アセテート-ブチレート、18個まで或はそれ以上の炭素原子を含有する他の脂肪族酸誘導体及び例えばベンゾエート、フェニルアセテートエステル、フタレートエステル、ナフトネート等の様なアリールまたはアラルキルエステルの如き有機酸のエ斯特爾等のエ斯特爾誘導体を包含する。

本発明の目的に対しては、セルローズ結晶子凝集物及びセルローズ結晶子凝集物に類似した物理的特性及び性質を有する凝集物は均等である。本明細書中の以下の説明に於て、“セルローズ結晶子凝集物”及び“凝集物”なる言葉は、セルローズ結晶子凝集物及び凝集物誘導体の両者を意味するために使用する。

本発明の目的に対して、分散液は、混合物の連続相を構成する水性或は他の液体中に分散した凝集物約1~8(重量)%有するものとして定義することができる。分散液は液体の物理的形態或は外観を有しそして液体の様に流動することができる。ゲルは、水性或は他の液体中に分散した凝集物約3~35(重量)%有するものとして定義できる。この場合に於ては、凝集物が混合物の連続相を構成する。ゲルは、ジェリー、ペースト、可塑性のかたまり等の物理的形態を有している。分散液及びゲルは懸濁液の言葉に包含される。

一般に、凝集物は、外見上乾燥した粒状の自由に流動する混合物それ自体を使用しそして凝集物が好適にはアトリシヨンされないものである以外は、製品形態をつくるために使用される前にアトリシヨンに受けじめることができ。ゲル或は分散液形態の凝集物を使用する場合は、凝集物をアトリシヨン処理するそしてこれは好適には長時間口の中に保持されるトローチ及び薬入り糖菓の様な製品に対する場合である。錠剤、丸薬、カプセル、乾燥粉末等の製造に於ける様な或場合に於ては、特に凝集物をスプレー乾燥により乾燥する場合は、凝集物はアトリシヨン処理する必要はない。しかし乍ら、一般に、これらの場合に於ては、アトリシヨン処理した凝集物が好適である。水含有製剤の場合に於ては、凝集物は初期に湿潤ゲルの形態にある。この湿潤ゲルは製剤の水含量を与えるのに及びよく混合した製品を得る助けに役立つものである。乾燥した製剤に対しては、凝集物は、

乾燥形態で使用し得るそしてこれは凝集物を非水性油質製剤に使用する場合に真実である。後者に対しては、凝集物は油質物質と前もつて混合して外見上乾燥した自由に流動する粉を形成せしめることが有利であつて、かくして製品の処方が容易にされる。

種々な医薬製品形態が凝集物の添加によつて改善される。しかし乍ら、凝集物は水不溶性及び油不溶性であるので、その使用は少なくとも一部分固体物質からなる製剤に制限される。

具体的な医薬製品形態に対する凝集物の適用についてのべるに、凝集物は、特に、一般に1或はそれ以上の活性成分、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、結合剤及び若し必要ならば色素からなる乾燥粒状混合物の高圧圧搾による錠剤の製造に価値あるものである。形状或は構造を保持する凝集形態を与えるために特に乾燥状態の凝集物の優れた圧搾性は、澱粉及び糖の様な普通の充填剤或はゼラチン、コーンシロップ及び種々なゴムの様な普通の結合剤の代りに凝集物を使用して得られる。澱粉に比べて、凝集物は、一定の時間振盪後の錠剤の実質的にダストを形成しない性質によつて判る様に圧搾性及び圧搾後の凝集力に於て非常にすぐれている。この点に関して、澱粉含有錠剤は容易に浸食され、ダストを形成しそしてこのダストが、錠剤を入れたびんの側面及び底部面に集まる。多くの場合に於て、凝集物は錠剤の補助成分の2或はそれ以上の代りに使用することができる。この様に、凝集物を普通の充填剤及び（或は）結合剤の代りに置換し得るのみでなく潤滑剤及び崩壊剤の代りにも使用し得る。これは、特に、微細な粒子サイズ即ち100ミクロン以下或は50ミクロン以下の凝集物について真実である。乾燥形態に於て、凝集物は顯著な潤滑性を有しておりそして潤滑剤自体として作用する。凝集物は水分散性であるので、これを使用して形成せしめた錠剤は数分以内で水中で完全に崩壊する。そして若しおだやかな機械的攪拌を使用する場合は錠剤は1或は2分間で崩壊する。崩壊速度は、勿論、錠剤処方に使用した凝集物の量そしてまた圧搾圧力によつてきまつてくる。この様に、凝集物の量が低い程そして圧搾圧力が低い程崩壊速度は非常に速みやかとなるそして反対に凝集物の量が高い程そして圧搾圧力が高い程崩壊速度はおそくなる。この点に関して、単に凝集物の濃度及び錠剤形成圧力を変化させることによつて種々な崩壊速度を得ることが容易にできる。

錠剤圧搾機に於ては錠剤をつくる粒状充填物を重量によるよりは寧ろ容量により測量する事実のために、機械に一様な且自由に流動する顆粒を連続的に供給することが必要である。これは、種々な錠剤成分を使用することを考えたときに予定された錠剤に対して大なる仕事を満足せしめなければならない必要条件である。凝集物の自由に流動する性質、一様な粒子サイズの利用可能性、非粘結特性及び乾燥状態の圧搾性のために、結晶子凝集物は顆粒中に混合したときに実質的な利点を与える。特に凝集物は、それ自体自由に流動するのみでなく、凝集

物を存在せしめる混合物にこの性質を与える。この様に、凝集物と混合することによつて外見上乾燥した自由に流动する粒状混合物に变换できる限り、油質或はシロツップ性の成分を包含する種々な錠剤成分に利用できる。1つの利点は、シロツップ状物質、油状物質よりも寧ろ粒状混合物を測量する正確さ及び便利さである。凝集物の一様な粒子サイズに関しては、400 メッシュ(約 37 ミクロン)の様な小さいスクリーン並により大なる実際のメッシュサイズのスクリーンを通つて全体が通過する凝集物フラクションを得ることが適當である。1~2ミクロンの範囲及び或る場合には 0.1 ミクロンの様な小さい微細粒子サイズを得ることさえ可能である。また、これらの一様な大きさのフラクション或はバッチは夫々一様なかさ密度。(これは実際には 1 ft³ 当り約 7~34 lb に変化する。) を有している。この様に融通性があるので、凝集物は種々な大きさ及び密度の錠剤を与える。非粘結性に関しては、凝集物は湿気を吸着する力即ち湿気を吸着及び吸收する力を有しておりそしてその結果湿気に感受性の他の錠剤成分を保護する。これらの点に関しては、凝集物は澱粉よりも優れている。例えば、95%相対湿度までの増加せる湿気条件下に於て澱粉は粘稠となるが凝集物は粘稠とならない。

一般に使用される錠剤の製造、貯蔵及び使用条件下に於て、凝集物は活性成分を包含する他の普通の錠剤成分に対して化学的に不活性である。

前述した性質のためにそして特に圧搾性のために、凝集物は多くの錠剤顆粒を所謂直接法によつて製造することを可能にする。即ち顆粒は更に処理することなしに良好な錠剤をつくる性質を有している物質からなつている。更に、凝集物の使用は、湿式法により製造するのに必要な顆粒の製造工程数を減少する。湿式法に於ては、顆粒を得るために湿潤工程及び乾燥工程が適當な条件下で使用される。特に、湿式法は (a) 活性成分及び充填剤普通澱粉(色素を使用し或は使用することなしに)を混合し、(b) 混合工程中或は混合工程後にこれらの成分をミル処理し、(c) ミル処理した混合物を結合剤の水溶液と湿式混合し、(d) この湿潤混合物をスクリーン処理して望ましい大きさの粒子を得、(e) 湿潤粒子を乾燥し、(f) 乾燥した粒子をスクリーン処理して圧搾機に適當した一様の大きさの顆粒を得、(g) 次にこの顆粒を熱感受性及び不安定性等の理由で予め含有せしめ得なかつた潤滑剤或は崩壊剤等の様な他の成分と混合し次に (h) 混合物を圧搾機に充填することからなる。種々な成分に対する収着作用並に乾燥状態に於ける圧搾性のために、凝集物は湿式法の使用特に湿式結合剤の使用を不必要とする。しかし乍ら、1つの理由によつて湿式混合工程を実施しなければならない或は好適である場合は、この様な工程は、湿潤凝集物ゲルを使用して達成することができる。すべての他の成分をこの湿潤ゲルと混合しそして全体の混合物を適當な温度でスプレー乾燥或はドラム乾燥して圧搾機に供給するのに適當した乾燥した混合物を形成せしめ

ることができる。

多くの場合に於て、凝集物は湿気或は熱が有害である場合に使用される方法である顆粒の乾式製造を可能にする。この方法に於ては、固体成分の1部分を高圧で圧搾して大きな錠剤或はスラッグを形成させそして次にこれらを破壊或は粉碎し、他の望ましい成分と混合し次に得られた混合物を圧搾機に充填する。凝集物の良好な圧搾性は、凝集物をこの方法の実施に使用することを有利にする。

凝集物は、錠剤を被覆するのに特に第1の即ち下部被膜を適用する工程に於て価値あるものである。この第1即ち下部被膜はシロツップ及び凝集物の混合物からなるものであつて差支えない。最終的の即ち仕上げ被膜に対しては、ワックス及び凝集物の混合物が適當である。若し必要ならば、凝集物を中間被膜中のシロツップ、糖等の代りに使用し得る。

枸橼酸或は酒石酸及び重炭酸アルカリからなる泡立ち錠剤は該錠剤を悪化するところの湿気の導入に対して保護するために凝集剤を混合することが有利である。凝集物は前述した様に湿気と結合するのみでなく、錠剤顆粒を非常にかたく圧搾することを可能にしそしてその結果錠剤を湿気を通さないものにする。

丸薬は、活性成分と普通ゴム状或はシロツップ状物質例えば糖シロツップ、アラビヤゴムシロツップ、グリセロール或は水でありそして混合物を大体可塑性形態に保持する賦形剤との混合物からなる。混合物は、ロール及び捏和装置によつて充分に処理し、押出しに受けしめ、切断し次に小さなポール或はビルに形成せしめる。丸薬の硬化は溶解度を減少するので避けられる。混合物の過度な処理は活性成分を水性凝集物ゲル或は高度な固体含量と或は例え凝集物 35~75(重量)%を含有する凝集物-水混合物と混合することによって費用のかからない装置を使用して減少せしめ得る。好適には、混合は凝集物ゲル或は凝集物-水混合物を製造するときに実施することができる。

乾燥粉末医薬の正確な使用量を入れるのに適當したゼラチンカプセルの場合に於ては、乾燥粉末は若し必要ならば凝集物と混合及び圧搾することによつて大体カプセルの大きさの凝集かたまりに形成せしめ、かくしてカプセルの充填及び清浄化に関連した乾燥粉末の取扱いの必要性を避けることができる。圧搾したカプセル充填物は次にカプセル充填装置のホッパーを通してカプセルに入れる。

普通外部的に使用される軟膏或は半固体の製剤は、活性成分及びラード、ワセリンラノリン等の油質ベースからなる。若し水溶性ベースを使用する場合は、製品は一般にクリームと称される。凝集物は、グリースの少ない製品が望ましい場合にこれらの製剤に使用するのに価値あるものであつてそして油質ベースの少なくとも一部を置換する。1或はそれ以上の油質成分或はその一部を置換する利点は、製品の汚れ傾向が減小されることである。

換言すれば、使用者によつて皮膚上に適用された後に、被膜が土或は外部の粒子を吸着或は引きつける傾向が少ない。同様に、皮膚上に沈着した製品は衣類、ペツトシート等と接触することによつて使用者の皮膚から容易に移り去らない。凝集物自体の潤滑性のために、凝集物は、潤滑性の製品をうばわすそして更に包帯による吸収を減少せしめ得る。凝集物のゲルは、油質物質と相溶性であつてそして従つて軟膏、ペースト及びクリーム製造を簡単にする。例えば、すべての乾燥成分をはじめにゲル好適には高固体ゲルに混合し次に特に表面活性剤が存在する場合に油質成分をはじめに熔融する必要性なしに、得られた混合物を油質成分と混合することができる。製品の硬さ及び不透明に於ける変化は可能である。或場合に於て、特にグリースのない軟膏製品が望ましい場合は局処的に適用される半固体の製剤に対して凝集物それ自体がベース或はベースの大部分を構成し得る。換言すれば、活性薬品をゲル或はペースト様形態の湿潤凝集物中に混合しそして得られた混合物をクリーム、ペースト或は軟膏の代りに使用することができる。

良好なゲル及び分散液を形成する性質のために、凝集物は分散液、ゲル、外用水薬及び分散した不溶性粒子を含有する他の混合物を包含する懸濁液の安定化に価値あるものである。これらの懸濁液は普通コロイドミル及びホモゲナイザー処理に受けしめて乳化及び均質化を確実にするのであるが、これらの工程にかかわらず或懸濁液は特に放置させることによつて固体粒子の塊状化を示し製品は非均質な且魅力のないものとなる結果を生ずる。懸濁液成分を凝集物含有ゲル或は分散液中に混合すると、この混合は塊状化及び沈降しない一様な、安定な均質懸濁液の確保を助ける。例えば、水酸化マグネシウム、カルボキシメチセルローズの様な懸濁剤及び風味剤(全固体9~10%)からなる抗酸下剤は、凝集物5(重量)%までの添加によつて、懸濁液の流動性を保持し乍ら沈澱形成を減少せしめそしてまた味を悪化しない。他の場合に於ては、懸濁液に対する凝集物の添加は存在する種々な固体の密度の差のバランスを助けて懸濁剤の安定性を増大する。

凝集物は、粉末及び粉末エキスの濃度を調節する稀釀剤として価値あるものである。この適用に於ては、凝集物の良好な抗粘結性の見地に於て、糖及び澱粉の代りに有利に使用し得る。普通30~50ミクロンそしてまた1或は2ミクロン或はそれ以下で利用される非常に微細な粉末の利点をとるために、活性薬品成分を存在せしめた或は存在せしめない外用散粉粉末は凝集物と有利に混合し得る。これらはまた250~300ミクロンまでの大きさでそして更に一様の大きさのフラクション或はバッチで利用できる。見掛けの或はかさ密度は7或は8lb/ft³の様に低く(これは非常にふんわりした物質を示す)及び34~35lb/ft³の様に高くなし得る。普通の玉蜀黍澱粉は約36~37lb/ft³のかさ密度を有している。大きさの微細度は別として、凝集物は更にみとめ得る粘着性、良好な

すべり或は摩擦性及び良好な吸着性によつて特徴づけられる。澱粉とは異なつて、凝集物は発汗する皮膚と接触せしめたときに練りかたまりとならない、そして広範囲に散粉粉末に使用し得るが土臭い臭を有するタルクと異つて臭がない。

他の適用に於ては、凝集物はトローチ或は薬入り糖菓中の結合剤として作用せしめて活性成分及び風味剤と一緒に保持することができる。好適には、なめらかな口当たりを得るためにこれらの製品を処方せんとする場合は、凝集物は高度な固体のゲル或は凝集物-水混合物の様な湿润状態にある。咀嚼し易い製剤に於ては、口の中の物質のなめらかさを増加せしめるために或はその生目を変化させるために少量の例えば0.1~5(重量)%の食べ得る保護コロイドを添加し得る適當なコロイドは、普通のゴム様カラギニン、トラガントゴム、アラビヤゴム、カツティーゴム及びカラヤゴム;寒天、カラギーン及びアルギン酸ナトリウムの様なコロイド;いなごまめのさや、まるめろ及びケアーの様な種子抽出液;澱粉及び転化澱粉の様な澱粉誘導体;ナトリウムカルボキシメチセルローズの様な水一分散し得るセルローズ誘導体;林檎ベクチン及びみかん類のベクチンの様なベクチン等を包含する。バツブ剤に於ては、凝集剤を小麦粉及びクレーの様なペースト形成物質の代りに使用し得る。ビタミン含有錠剤は、凝集物のゲルを油溶性及び水溶性ビタミンを包含するビタミン或はビタミン含有供給源物質と混合することによつて形成せしめ得る。この様に、魚の肝油の様な供給源物質が適當であり、この味及び臭は望ましい風味剤中に混合することによつて改善せしめ得る。また、有用なのは、大豆油から誘導された様なビタミンB濃縮物である。凝集物は油状供給源物質と混合して外見上乾燥した自由に流動する混合物を形成させ、これを錠剤形態に圧搾し、得られた錠剤を適當なアトリション工程によつて水中に再分散させることができる。若し湿気を含有しない顆粒が望ましい場合は、錠剤化前に自由に流動する混合物を乾燥特にスプレー乾燥或はドラム乾燥に受けしめ、その後それを錠剤にすることができる。油状供給源物質の味をなくすることを助けるために、適當な風味剤例えばオレンジを混合中或は混合前にこれらの顆粒に加えることができる。

前述した製品形態の何れに於ても凝集物と一緒にし得る薬剤は広範囲に変化することができて凝集物の不活性の見地から適當な薬剤は例えば鎮痛剤、抗感染剤、抗酸製剤、抗潰瘍薬品、抗ヒスタミン、催眠薬、鎮静剤、ビタミン、口の病気に効く薬、局所麻酔剤、局所刺激剤、収斂剤、殺かび剤、局所防腐剤等の様な薬剤を包含する。

前述した様に、凝集物は摂取するのに充分に安定である。凝集剤は既知の有毒な局所作用を有していない。凝集剤は口あたりのやわらかな味及び臭、白色の色及び物理的に澱粉に似た類似点を有している。凝集物は胃腸管内に於て保護コロイドの作用を有し、凝集物は吸収されないで寧ろ実質的に未変化のまま通過するものである。

と考えられる。

凝集物の大なる特性は使用される製剤に関係なく水の適用によつて皮膚から除去されることである。凝集物は水に可溶性でないが、凝集物は水中に分散され、そして容易に皮膚から洗滌除去される。

一般に、沈降或は沈殿が問題となる何の製剤も凝集物の添加によつて改善される。凝集物の安定な分散液及びゲル形成の利点はまた複合体混合物に適用できる。沈降の除去は懸濁液、外用水薬、ペースト等の様な製剤に於て特に可能であつて、この凝集物のゲルを使用し得る。

前述した様に、凝集物は固体の状態の成分換言すれば凝集物以外の固体の成分を含有する医薬製品形態に使用するのに適当している。凝集物の存在が有害でない場合、凝集物は溶液、エマルジョン、液体エキス、チンキ剤、エリキサー、シロップ或は他の液状混合物の様な非固体含有液状製剤に有利に利用し得る。乾燥しても或は水の様な液体中に懸濁しても、凝集物は普通固体の状態にあるけれども、凝集物はそれが固体状態にあるかないかに關して若干の問題が起きる形態で存在することができる。これは、非常に微細な大きさ例えば1ミクロン以下、特に0.5ミクロン以下の凝集物粒子を水中に分散したときに生ずる形態である。これらの条件下に於て、凝集物はゲル粒子と称される形態にあり、凝集物が固体であるか液体であるかに關して問題が起る様な膨潤した粒子からなる。本発明の目的に對しては、“凝集物”或は“固体凝集物”或は“固体粒子”或は“細かに粉碎した固体の形態”なる言葉はこれらの凝集物のゲル粒子並により大なる大きさの凝集物を包含するよう企図するものであることは理解されるべきである。

製剤を処方する方法は、一般に普通の製品に對して使用される方法である。或場合に於ては、有利なそして有効な方法は、ゲル或は分散液形態の凝集物をもつて出発し、そしてこの中に他の成分を混合することである。若し乾燥粉末が望ましい場合は、得られた混合物を例えればスプレー乾燥に受けしめることができる。

次に本発明を実施例によつて説明する。

例 1

ケンチカン サルファイト 木材パルプ(Ketchikan sulfite wood pulp)を HCl の 0.5(重量)% 水溶液で 250°F で 1 時間加水分解することによつてセルローズ結晶子凝集物を製造する。220 の平均レベルーオツフ D.P., 96% 以上の純度及び 200 p.p.m. 以下のエーテル抽出できる成分を有する物質が得られる。この物質を真空釜中に於て 158°F で乾燥して約 4~5(重量)% の湿気含量にする。次に、これをスクリーンにかけそして 325-メッシュの篩を通るフラクション (44 ミクロン及びそれ以下) をとる。

魚の肝油 2cc を粉末化した凝集物 25g と共にすりつぶして外見上乾燥した自由に流動する粉末状混合物を形成させる。使用した魚の肝油の量は、ビタミンD 312,500 I.V. を与える。次に、白色の粉末状混合物を適當な型及び手動プレスによつて錠剤に成形せしめる。粉末状混合物約

0.4g を夫々の錠剤に對して使用する。錠剤は直徑 9.5 mm (3/8 in) 及び厚さ 4.75 mm (3/16 in) を有しそして鋭いへりを有している。錠剤成形に約 105.5 kg/cm² (1500 p.s.i.) の圧力使用する。夫々の錠剤は 466 I.V. のビタミンA 含量及び 466 I.V. のビタミンD 含量を有している。2つの錠剤を小さなガラスびんに入れ、栓をし、そして 5 分間まで振盪し、次に 2 つの普通のアスピリン錠剤を同様に処理する。アスピリン錠剤は多量のダストを形成しそして錠剤自体がかなり侵食されそして一方、凝集物含有錠剤はアスピリン錠剤よりも非常に少ない非常に少量のダストを与えそして非常に小なる侵食を示すことは明らかである。次に、他の 1 対の夫々錠剤を少量の水の中に並べて入れそして放置せしめる。アスピリン錠剤はすぐに薄片となつてはげおちそして 1 分以内に完全にその形状を失う。凝集物含有錠剤は、徐々に膨潤はじめ、そして約 1 分の時間に於て、もとの厚さの 2 倍となり、錠剤はそれ自体では薄片となつてはげおちることなく、そしてへらできわるとはじめて分離してその後、油の小さな小滴が水面上に見られるようになる。

これらの試験から凝集物が良好な水分散性を有する耐侵食性錠剤を形成せしめ得ることは明らかである。

例 2

次の表の A に示した成分を有する普通のホワイトフィールド軟膏 (Whitfield ointment) をつくる。

	A	B	C	D
安息香酸	12g	6g	12g	6g
サリチル酸	6	5	6	3
羊毛脂肪	5	2.5	—	—
白色ワセリン	77	38.5	77	38.5
結晶子凝集物	—	5	5	12.5

A の成分をへらでガラス板上で混合して白色のひかる軟膏混合物を得る。次に、試料 A の半量をとり、そしてそれを例 1 に於ける様にしてつくつた結晶子凝集物約 5g と混合して脂の少ない若干濃密な軟膏を製造することによつて変形 B を得る。変形 C は羊毛脂肪を省略してそして結晶子凝集物を使用する以外は試料 A と同じ方法でつくる。この軟膏は、A 及び B よりも白くそしてこれらの何れよりも脂が少ないとお油質性である。変形 D は、試料 C の半量をとりそして結晶子凝集物中に於て混合物がふんわりしてそして軟膏よりも寧しろ練り粉の様になるまで徐々に混合することによつて製造する。凝集物の全添加量は 12.5 g であり、そしてこの点に於て凝集物の添加を中止し、そして混合物をそれが再び凝集するまでへらでよく処理する。混合物は他の何れの製剤よりも非常に白くそして皮膚上に塗布したときに皮膚によく、くつつく。このものは脂ぎることなく良好な油質性を有している。試料 C 及び D 特に後者は、試料 A 及び B よりも包帯に吸上げられる傾向が少ない。

例 3

次の処方を有する普通の沃度軟膏試料 E をつくる。

	E	F
沃度	2.5g	2.5g
パラフィン	2.5	—
オレイン酸	10	10
ワセリン	35.5	25.5
結晶子凝集物	—	2.5

沃度をはじめに65~70°Cでオレイン酸に溶解する。パラフィンを添加しそして混合物を加熱して溶解し、その後ワセリンを混合しそして混合物をかたまりが凝結するまで攪拌する。ガラス板上でへらで処理した後に於て、褐色のなめらかな軟膏が得られる。試料Fは、例1で製造した様な結晶子凝集物をパラフィンの代りに使用する以外はEと同じ方法でつくる。この様にしてつくった製品は、Eよりも脂が著しく少ない黒色のなめらかな軟膏の形態にある。

例 4

2つのカラミン製剤をつくる。即ち、1つはGとして示される普通の物質であり、そして他のものは更に例1で使用した様な結晶子凝集物を含有する以外はGに非常に類似したHとして示されるものである。成分は次の通りである。

	G	H
カラミン	5g	5g
酸化亜鉛	5	5
グリセリン	5	5
水	85	80
結晶子凝集物	—	5

両試料が水性懸濁液からなる。放置せしめたときに、夫々の場合に於て上澄液が得られる。試料Gに於ては、上澄液は泡立つており、そしてHに於ては泡立ちはない。夫々の試料を振盪した後に於て、Gに於てはHに於けるよりも非常に速やかに固体が沈降する。外見上、Hがすぐれている。両者の試料の一部を皮膚に適用したときに相違は観察されない。

例 5

油5さじを例1で使用した種類の結晶子凝集物25gと混合することによつて医薬用鉱油製剤をつくる。外見上、乾燥した自由に流動する粉末状混合物が形成される。手の上に注加したときに、混合物は手触り及び外觀によつてみた場合に、油の存在の形態を示さず、寧ろ感知できない粉末の感じを有している。混合物はへらで容易に圧搾できそして吸収紙を湿潤しない。

この例及び他の箇所に於て使用される“外見上乾燥した”なる言葉は、液体の不存在を意味するものではなく、液体が凝集物中に吸着及び（或は）吸収即ち吸着されたことを意味するものである。

例 6

結合剤として澱粉及びラクトースを使用した標準ペントバルビチルナトリウム処方及びこれらの普通の結合剤

を省略した凝集物含有処方をつくる。

	標準 (グレー)	凝集物含有処方 (ピンク)
澱粉	65mg	---
凝集物	---	65mg
ペントバルビタルナトリウム	130	130
カオリン	65	65
ステアリン酸	0.26	0.26
ラクトース	0.26	---

顆粒を普通の如く製造し、乾燥し次に錠剤を手動機で圧搾成形する。両方の顆粒の蒸溜水中の崩壊速度を測定する。単一の錠剤を蒸溜水5mlを含有するワルブルグフラスコの乾燥したサイド・アーム中に入れる。フラスコを37°Cで25分放置し、その後、錠剤を水中に入れ、そして振盪を一定の速度で始動せしめる。両種の錠剤を同時に実施しそして規則的な間隔で観察して錠剤崩壊の進行を測定する。3つの夫々の型の錠剤の全崩壊の平均時間をまとめる。結果は次の通りである。

標準の錠剤(グレー) 39分

凝集物入り錠剤(ピンク) 75分以上

標準錠剤は時間と共にしだいに崩壊し、そして水中で振盪した後に於ては白色粒の一様な懸濁液が得られる。凝集物入り製剤もまたしだいに崩壊して標準錠剤のものより若干大なる粒の懸濁液が得られる。錠剤の約1/4に等しい残留物が24時間後に存在する。凝集物が普通の錠剤の約2倍の時間錠剤の崩壊を示すことは明らかである。有用な結果は、単に澱粉及びラクトース成分を凝集物により置換することによつて得られる。前記例のセルローズ結晶子凝集物に対する例えはカルボキシル、ヒドロキシプロピル或はアセテート誘導体の様な前述した性質及び特性を有する水不溶性及び（或は）有機溶剤不溶性凝集物誘導体の置換は、前記例にのべたものと実質的に同様な性質を有する製剤或は組成物を形成する。例えば、結晶子凝集物に対して0.1以下~約0.2のD.S.を有する機械的に崩壊した凝集物を使用して前記例にのべた様にしてつくつたクリーム及び外用水薬は、大体同じ外觀を有し、そして指の間で擦つたときに僅かによりなめらかな感触を与える。この様に、0.1のD.S.を有する凝集物のナトリウムカルボキシメチル或はヒドロキシプロピル誘導体の同量は、同じ光沢のある真珠の様な白色の外觀を有するクリームを与える。同じ誘導体が約0.3のD.S.を有する場合は、クリームは透明な外觀を有し、そしてD.S.が約0.4である場合はクリームは白色ワセリンに近い外觀を有す。これらの製剤は、前記例にのべた様に潤滑性及び非脂質特性を保持する。

本発明が、セルローズ結晶子凝集物及び組成物に特有の治療効果或は治療性を与えるのに充分な量及び利用し得る形態の少なくとも1種の医薬物質或は成分を含有する改善された医薬組成物を与えることは前記説明から明らかである。

本発明を特定の実施化について説明したが本発明の範囲から離脱することなしに種々な変形をなし得ることが明らかであることは理解されるであろう。

次に本発明の実施態様を列記する。

- (1) 少なくとも 1 種の医薬成分を平均した一定化重合度を有する実質的に純粋なセルローズ結晶子凝集物と混合せしめ、その活性な医薬成分が該凝集物と相溶性であつて生成組成物に特有の治療性を与えるに充分な量で且利用できる形態において存在せしめることを特徴とする医薬組成物の製造法。
- (2) セルローズ結晶子凝集物が 15~375 の本文中に定義した様な平均レベルーオツフ D.P. を有し、そしてセルローズ結晶子凝集物の少なくとも 1 % が 1 ミクロンを超えない粒子サイズを有する前記第(1)項記載の医薬組成物の製造法。
- (3) セルローズ結晶子凝集物が 15~375 の本文中に定義した様な平均レベルーオツフ D.P. を有し、そしてエーテル抽出できる成分 500 p.p.m. 以下を含有する前記第(1)項記載の医薬組成物の製造法。
- (4) 医薬成分及び凝集物を実質的に乾燥した固体の圧縮された形態に圧縮する前記第(1)~(3)項記載の医薬組

成物の製造法。

- (5) セルローズ結晶子凝集物が水中に膠質状に分散され、そして組成物が注加できる液状形態にある前記第(1)~(3)項記載の医薬組成物の製造法。
- (6) セルローズ結晶子凝集物が水中に膠質状に分散され、そして組成物がゲル形態にある前記第(1)~(3)項記載の医薬組成物の製造法。
- (7) 油質物質を医薬成分及び凝集物と混合して軟膏を形成せしめる前記第(1)~(3)項記載の医薬組成物の製造に関する改良法。
- (8) 水及び油質物質を医薬成分及び凝集物と混合してクリームを形成せしめる前記第(1)~(3)項記載の医薬組成物の製造法。

特許請求の範囲

- 1 本文に詳記するように、少なくとも 1 種の医薬成分を平均した一定化重合度を有する実質的に純粋なセルローズ結晶子凝集物と混合せしめ、その活性な医薬成分が該凝集物と相溶性であつて生成組成物に特有の治療性を与えるに充分な量で且利用できる形態において存在せしめることを特徴とする医薬組成物の製造法。